臨床

Diego b, Kidd a, Rh-Hr (E, $\bar{c}$) に対する

抗体による急性溶血性輸血反応により、播種性血管内症候群、 急性腎不全を来した1症例

金沢大学医学部第二内科

河合 盛光◇ 津川 喜憲 吉村 陽
東福 要平 黒田 満彦 竹田 亮祐

金沢大学医学部附属病院輸血部

森 孝夫

A CASE OF ACUTE HEMOLYTIC TRANSFUSION RESCTION DUE TO ALLOANTIBODIES AGAINST DIEGO b, KIDD a AND RH-HR (E, $\bar{c}$), RESULTING IN DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION AND RENAL FAILURE

Morimitsu KAWAI, MD, Yoshinori TSUGAWA, MD, Akira YOSHIMURA, MD
Yohei TOFUKU, MD, Mitsuhiro KURODA, MD and Ryoyu TAKEDA, MD
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine Kanazawa University
Takao MORI, MD
Department of Transfusion, School of Medicine Kanazawa University

概要 緊急手術時の輸血後に、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腎不全(ARF)などを合併した症例を報告する。このような合併症のtriggerとなつた溶血の成因には、Diego b 抗原(Di^bと略)を欠くまれな血液型が関係し、高力価に各種の不規則抗体の出現を認めた。患者は26才、女性。1976年初回(長女)分娩時に、1単位の輸血をうけたが特に異常は無かつた。今回は2度目の妊娠で、1983年6月22日、某病院で、卵管妊娠破裂の緊急手術をうけO型洗浄赤血球8単位の輸血をうけた。輸血直後よりチアノーゼ、発熱を認め、23日には黄疸出現、貧血増強、24日にはDIC、ARFの症状が出現した。このためヘパリンの投与や、透析を必要とし、回復には約20日間を要した。ABO血液型O型の患者は、まれなDiego (a+b-), Kidd (a-b+)などの血液型を有していた。第5病日の検査では、抗Di^b抗体価×1024、抗Jk^a抗体価×512、抗(E+ $\bar{c}$)抗体価×4096であつたが、133日後の検査ではこれらの力価の低下が認められた。前回の供血者に問題となる赤血球抗原の総てが認められたので、問題抗原の一部しか有しない長女妊娠時の母児感作よりも、前回輸血による潜在性感作状態の上に、今回の輸血が加わつたために、迅速型の強い合併症と、高力価の不規則抗体の出現に至つたものと理解した。今後輸血が必要な場合に備えて、回復後に患者の自家血液を1000ml採取し、凍結保存した。

結 言

Diego (Di) 式血液型の遺伝子にはaおよびbが

あり、その表現型は、Di (a+b-), Di (a+b-), Di (a-b+)とある。Di^aはモーク系人種の標識ともいわれ、本邦人では、その陽性頻度が比較的高いとされているが、Di^aのホモ接合体、すなわちDi^a抗原陰性例はまれで、本邦人の約0.1~0.2%程度

〔昭和59年6月7日受稿〕

本症例は1983年9月11日内科分科会(第120回日本内科学会北陸地方会)にて概要を発表した。

に過ぎないとされている。Di⁺陰性例に対し、Di⁺陽性の輸血が行なわれると、抗Di⁺抗体が産生され、これを契機として、他の抗体も形成されることがある¹⁾。我々は緊急輸血後に溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性腎不全（ARF）、など重篤な副作用の出現をみた症例で、抗Di⁺抗体をはじめ、抗Jk^a、抗E、抗c抗体の高力価を認めた症例を経験した。まれな症例であり、緊急輸血などに際し留意すべき問題を有していると思われるので、ここに報告する。

症 例

患者： 26才、女性。

主訴： 輸血後の発熱、貧血、黄疸および腎不全の精査

家族歴： 血液疾患、腎疾患なし（家族の血液型については、後出の表3参照）。

既往歴： （1）1978年8月より約2年間、某医科大にて甲状腺機能亢進症のため抗甲状腺剤にて治療を受け、軽快した。（2）妊娠は今回を含め2回、1976年帝王切開にて女兒を初産。長女には黄疸を認めず、分娩直後患者は保存血1単位の輸血を受けたが、輸血の副作用は認めなかった。

現病歴： 1983年6月16日腹痛出現、22日腹痛増強のため近医受診。右卵管妊娠破裂（4カ月）と診断され、緊急手術を受けた。腹腔内には約1000mlの出血がみられ、洗浄赤血球8単位の輸血が行なわれた。この直後より、悪心、チアノーゼ、発熱がみられ、翌23日より黄疸出現。24日貧血増強のため、洗浄赤血球3単位の輸血が行なわれた。翌25日より、鼻出血が持続しBUN、クレアチニンの上昇を来したため、6月28日当科に紹介された。

入院時現症： 体格および栄養中等度。身長159cm、体重60.6kg（緊急手術直前57kg）。意識清明。体温38℃、球結膜、全身皮膚には軽度の黄疸、眼瞼結膜は強度貧血様、軽度の眼球突出、軽度びまん性甲状腺腫大あり、表在リンパ節腫大なし。心音、呼吸音、異常なし。肝、脾、腎触知せず。下肢に軽度の浮腫あり。アキレス腱反射、膝蓋腱反射の異常なし。病的反射を認めず

入院時検査成績（表1）： 第5病日の尿所見で

は既に尿蛋白および潜血反応とも陰性化していた。血液型はO型、赤血球 $157 \times 10^4/\text{cmm}$ 、Hb 5.5 g/dl、Ht 14.6%と高度の貧血と血小板の減少を認めた。血沈は1時間値40mmと中等度に亢進し、CRP 2.5mg/dlと上昇していた。直接クームス試験は陰性であったが、間接クームス試験は陽性であった。血清蛋白には著変なく、血清LDHは788 IU/lと高値であったが、他の酵素には異常を認めなかった。ハプトグロビン（Hp）は5mg/dl以下に低下していた。BUNは50mg/dl、クレアチニンは9.5 mg/dlと高値であった。軽度の低カリウム血症と低クロール血症を認めた。ガス分析上、重炭酸イオン 16.8 mEq/l と低下し、BEは -5.8 mEq/l であった。表には示さなかったが、甲状腺ホルモンT₃は76.9ng/ml、T₄は7.5μg/dlと正常範囲にあった。

不規則抗体抗体価： 直接クームス試験陰性。間接クームス試験陽性より、alloantibodyの存在

表1. 入院時検査成績

Urinalysis		Serum Protein	6.5g/dl
Color	brown	Albumin	67.5%
Glucose	(-)	α ₁ -globulin	5.5%
Protein	(-)	α ₂ -globulin	8.6%
Occult blood	(-)	β-globulin	6.7%
Sediments		γ-globulin	11.4%
RBC	0-1/vf	Serum Enzymes	
WBC	10-20/vf	GOT	25 IU/l
Cast	(-)	GPT	10 IU/l
Epithel	2-3/vf	LDH	788 IU/l
C.B.C		Haptoglobin	5mg/dl
ABO types	O type		(40-150mg/dl)
RBC	$157 \times 10^4/\text{cmm}$	Serum Electrolytes	
Hb.	5.5g/dl	BUN	50mg/dl
Ht.	14.6%	Creatinine	9.2mg/dl
WBC	6700/cmm	Uric Acid	6.1mg/dl
Plts.	$15.3 \times 10^4/\text{cmm}$	Na	134mEq/l
ESR	40mm(1h)	K	3.3mEq/l
Serological Tests		Cl	93mEq/l
Coombs' test		Blood Gas Analysis	
Direct	(-)	pH	7.48
Indirect	(-)	PaO ₂	86.8mmHg
CRP	2.5mg/dl	PaCO ₂	22.7mmHg
LE test	(-)	HCO ₃ ⁻	16.8mEq/l
Prothrombin T.	13.9sec	BE	- 5.9mEq/l
Fibrinogen	207mg/dl	O ₂ Sat	97.1%

が示唆されたので、大阪府日赤センターに不規則抗体の検査を依頼した。その結果を表2に示した。抗Di^b、抗Jk^a、抗E、抗c抗体など4種の抗体の存在が判明し、その抗体価はいずれも高値を示した。

患者家族および供血者の血液型：表3上段に患者家族、下段に供血者の血液型を示した。患者はO型であるが、まれなDi(a+b-)のほかにJk(a-b+)など特殊な血液型も所有していることが認められた。患者の弟もDi(a+b-)であり、Rh-Hrは患者と同様であつたが、Jk(a+b-)であつた。夫はDi(a+b-)でRh-Hr、Jkは表の如くであつた。長女はDi(a-b+), Rh-Hr(CcDee), Jk(a-*)であつた。Donor 1は1976年の供血者で、Di(a-b+), Rh-Hr(CcDEe), Jk(a+*)であることが確かめられた。Donor 2および3は、当科転院後の輸血に備えた供血者である。

腎生検像(図1)：8月4日の腎生検では、細小動脈や糸球体には微小血栓などの所見はなく、一部尿細管上皮の変性脱落を示すものがあり、急

図1. 腎生検組織像、不適合輸血後44日目の腎組織像(HE染色, ×100)。尿細管上皮の変性と脱落がみられる。糸球体には異常を認めない。

表2. 患者に認められた不規則抗体とその抗体価の推移

Antibody	Titer	
	28 June	31 October
Anti(Jk ^a)	× 512	× 256
Anti(c)	× 1024	
Anti(c+E)	× 4096	× 1024
Anti(Di ^b)	× 1024	× 512

表3. 患者、家族および供血者の血液型。

	ABO	Rh-Hr	Kidd(Jk)	Diego
Patient	O	CCDee	Jk(a- b+)	Di(a+ b-)
Brother	O	CCDee	Jk(a+ b-)	Di(a+ b-)
Husband	O	CcDEe	Jk(a- *)	Di(a- b+)
Daughter	O	CCDee	Jk(a- *)	Di(a- b+)
Donor 1	O	CcDEe	Jk(a+ *)	Di(a- b+)
Donor 2	O	CCDee	Jk(a- b+)	Di(a+ b-)
Donor 3	O	CCDee	Jk(a- b+)	Di(a+ b-)

Donor 1 1976年の患者への供血者。

* 検査未施行。

図2. 臨床経過

性尿細管壊死の回復期と理解される像である。

臨床経過(図2)：A病院における経過も含めて示した。1983年6月22日洗浄赤血球5単位の輸血にて、赤血球数は一旦 $280 \times 10^4/\text{cmm}$ まで増加した。その後急激に減少し、24日に3単位の洗浄赤血球輸血が追加されたが、貧血の改善はみられなかつた。その後赤血球数は $157 \times 10^4/\text{cmm}$ まで低下し、血清LDHは赤血球とは逆に上昇を示し

た。血小板数は $5.5 \times 10^4/\text{cmm}$ まで低下した。輸血 2 日後の 24 日には黄疸指数 20、総ビリルビン 3.26 mg/dl と上昇を認めた。25 日には、鼻出血が出現し、血中 FDP は $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、血沈 1 時間値 17 mm と遅延し、DIC の合併が考えられ、ヘパリンの投与を受けた。当科入院時には鼻出血はおさまリ、血小板数の増加傾向がみられた。輸血翌日の 6 月 22 日には尿量は 480 ml に減少し、25 日には BUN 95 mg/dl、クレアチニン 7.0 mg/dl に上昇するなど、急性腎不全の合併が考えられたので血液透析を施行した。7 月 3 日より尿量の増加、BUN、クレアチニンの低下がみられ、血液透析から離脱した。6 月 29 日より 7 月 6 日までの入院当初は 38°C 以上の発熱が持続し、6 月 28 日の末梢白血球数は $9600/\text{cmm}$ と増加していた。胸部 X 線像上肺野に異常なく、腹部超音波検査上、肝、胆道系の異常は認めなかつた。発熱時の血液培養は陰性であつたが、尿沈査上、白血球増加があり、中間尿培養で *Enterococcus* $10^6/\text{ml}$ を認め、尿路感染症の合併が疑われた。アミノペニシリンの投与により下熱した。

赤血球数が増加し始めた時期であつたが、大阪府日赤センターの協力を得て、 Di^b 、 Jk^a 、E、 $\bar{\text{c}}$ 抗原を含まない供血者（表 3、Donor 2, 3）よりの O 型適合赤血球 1 単位ずつを 7 月 7 日と 8 日に輸血した。同 11 日には赤血球数 $287 \times 10^4/\text{cmm}$ に回復し、輸血副作用は全く認めなかつた。8 月 4 日赤血球数は $377 \times 10^4/\text{cmm}$ まで上昇し、同月 11 日には Hp 99 mg/dl と正常範囲を示すようになり、同月退院した。

10 月 31 日、不適合輸血後 131 日目の検査では、赤血球数は $355 \times 10^4/\text{cmm}$ となり、不規則抗体価は、抗 Di^b 抗体価 $\times 512$ 、抗 Jk^a 抗体価 $\times 256$ 、抗 (E + $\bar{\text{c}}$) 抗体価 $\times 1024$ と低下していた（表 2）。

考 案

輸血による副作用としての溶血の頻度については、Pineda²⁾らは 1964 年から 1973 年までの 268000 回の輸血について検討し、47 例に溶血を認め、うち 8 例（17%）が死亡例であつたことを報告している。また 47 例中 44 例が女性であつたことから、

女性の頻度が高く、女性は妊娠や出産時の多量の出血に対する輸血のため、男性より抗体が産生される機会も多いことを指摘している。

最近では、輸血前チェックが厳重に行なわれることも関係してか、重篤な副作用出現にまで至つた症例の報告は殆どみられなくなつている。本例では、血管内容血、急性腎不全のほか DIC を示唆する所見もみられ、輸血に伴う重篤な副作用が出現した。緊急輸血が必要であつたという制約下ではあるが、本例のような特殊な血液型を識別すると共に、緊急に適合供血者を得ることが、困難であるという実際上の問題点も一方においては残る。

本例は Diego 式血液型の Di^a 抗原のホモ接合体を有することにより、 Di^b 抗原を欠くまれな血液型となり、この他にも kidd 式血液型の Jk^a 抗原陰性³⁾など、特殊な血液型の所有者であつた。本例の弟も患者同様、 Di^b 抗原陰性者であつた。 Di^a 抗原の濃厚な家系と思われる。 Di^a 抗原はモーク系人種の標識とされ、日本人では欧米人などに比べその陽性率が高く、8~10%の頻度に認められる⁴⁾。しかし Di^a 抗原のホモ接合体、すなわち Di^b 抗原を欠き、 $\text{Di} (a+b-)$ の表現型を呈する頻度はまれで、0.1~0.2%にしか存在しないとされている。 Di^b 抗原陰性例の家系については、山内らの報告⁴⁾がみられるのみで、かなりまれな家系といえる。Diego 式血液型の表現型としては、 $\text{Di} (a+b+)$ 、 $\text{Di} (a+b-)$ 、 $\text{Di} (a-b+)$ の 3 通りの組合わせとなるので、この組合わせからみると輸血の副作用による合併症は Di^b 抗原よりも Di^a 抗原について、その頻度が高くなる筈である。しかし本邦における中嶋ら⁵⁾の報告例は抗 Di^b 7 例、抗 Di^a 4 例となつているので、 Di^a よりも Di^b の方が抗原性が強い可能性も考えられている。

抗 Di^b 抗体が関係した問題としては、母児免疫が関係した新生児溶血性疾患が多く、輸血に伴う直接の副作用に関しては殆ど報告が見当らない。本例では輸血直後より、悪心、チアノーゼ、発熱などが出現し、急激に溶血性貧血、DIC、ARF などの重篤な副作用を呈するに至つた。ARF の回復期に行なわれた腎生検では DIC でみられる微小血栓形

成や皮質壊死の所見は得られず、臨床経過なども考慮して、ARFは血管内容血が関係した急性尿管壊死の像と理解した。

本例でみられた輸血直後からの迅速型の溶血反応などの副作用が、抗Di^a抗体のみによるものかどうかについては、先に記したように輸血に伴う直接的副作用の報告が少ないだけに、不詳の点も残されている。本例では、抗Di^a抗体のほかに、抗Jk^a抗体、抗E、抗c抗体も高値で検出されており、これらによつても溶血が起こりうる事が知られている^{3)6)~9)}。しかし、抗E、抗cなどによる溶血は、輸血後2~14日後にみられる遅発型溶血であることが多い⁸⁾⁹⁾。本例では前回Di (a+b-), Jk (a+*), Rh-Hr CcDEeなどの赤血球抗原を有する供血者 (Donor 1) より輸血を受けているが、特別の副作用については認識されていない。しかし、この輸血によつて、潜在性に感作が起こっていた可能性が高いと考える。

本例では、輸血直後より溶血を来しており今回の輸血前に既に不規則抗体が存在していたと考えられる。この成因として、①前回の輸血、②妊娠による母児感作の可能性について、考察してみた。長女の赤血球抗原はDi (a-b+) であるので、抗Di^a抗体産生には関与しうが、抗Jk^a、抗E、抗c抗体産生には関与しないものと思われる。なお今回の胎児の関与に関しては4ヵ月卵管妊娠人工流産で不詳である。これに対し、前回輸血の供血者 (Donor 1) は問題となるすべての赤血球抗原を有しているので、各種抗体産生を刺激する条件を備えている。Di^a抗原陰性者にDi^a抗原陽性者の血液が輸血されると、Diego以外の抗原に対する抗体産生も起こり易くなることも観察されている¹⁾ので、本例にみられた各種不規則抗体の出現を理解するには、前回輸血との関係が最も矛盾が少ない。このようにDi^a抗原を中心に感作された状態に、今回の不適合輸血が加わった結果、迅速型の強い臨床症状、合併症と高力価の抗体が出現するに至ったのではないかと理解したい。

今回は緊急輸血という制約もあり、まれな血液型に対する検査をすべて行なうことは必ずしも容

易ではなく、さらに特殊な血液型が同定されても、その供血者が得難いという問題が残る。本例の弟の赤血球抗原は、患者とはJk^a抗原のみ異なっていたので、患者貧血がさらに進行する場合には、弟からの輸血も考えた。しかし、抗Jk^a抗体により強い溶血を来した症例も報告されているので³⁾⁶⁾、患者の抗Jk^a抗体の高抗体価が問題となった。当科入院後には、幸い貧血が著しく進行することはなかったため、適合血液の入手を待つて、Donor 2および3より輸血を行なったが、全く副作用もなく貧血の改善に導き得た。しかし、適合供血者を得るまでに約1週間を要した点が、緊急に輸血を必要とする際の大きな問題点と思われた。

本例の入院初期における各種抗体の著しい高抗体価は、不適合輸血後131日目の検査では低下傾向がみられたが、なお高抗体価が維持されていた。抗体価の消長については、村上ら¹⁰⁾の報告がある。抗体価の推移の記載はないが、たとえ検査上検出し得なくなつても、感作状態が潜在する可能性が高いので輸血に際しては、当然ながら適合血を選ぶことが必要とされる。本例の今後の輸血が必要な場合、既に述べたように、容易に適合血供血者が得られるとは限らないので、その対策として、貧血改善後患者の自家血を採取して冷凍保存し備えることにした。

なお、本例では問題となつた抗体は全てIgGに属し、胎盤通過性が考えられるため、今後の妊娠に際しては、母児免疫に関係する問題も、十分留意する必要があると思われた。

まとめ

緊急輸血後、溶血、DIC、ARFなどが出現したが救命することが出来た1例を経験した。本例はまれなDi^a抗原を有しない血液型で、前回の輸血による感作状態に、今回の輸血が加わったために、迅速型の強い副作用の出現に至つたものと推定した。患者血清には、抗Di^a抗体のほか、抗Jk^a、抗E、抗c抗体が高力価で検出された。今後輸血の必要な場合の対策として、自家血を1000ml冷凍保存し備えた。

謝辞 不規則抗体の検出および適合血献血の協力をいた

いただきました大阪府日赤センター 瀬尾たい子氏および金沢
大学附属病院輸血部関係各位に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 石森崇平：Diego式血液型の抗Di^b抗体による新生児溶血性疾患例。日血会誌 24(1・2)：64, 1978.
- 2) Pineda AA, et al: Hemolytic transfusion reaction. Mayo Clin Proc 53: 378, 1978.
- 3) Rauner TA, et al: Hemolytic transfusion reaction associated with the Kidd antibody (Jk^a). New Engl J Med 29: 1486, 1968.
- 4) 内山英一, 他：Digeo(a+b-)の家系について。日血会誌 27(3)：248, 1981.
- 5) 中嶋八良, 他：Diego血液型：抗Di^bの2例と輸血

上の問題。日血会誌 24(1・2)：61, 1978.

- 6) Degnan TJ, et al: Hemolytic transfusion reaction associated with poorly detected anti-Jk. Transfusion 5: 245, 1965.
- 7) 小松文夫：抗E抗体の重要性。Immunohematology 4: 404, 1982.
- 8) Hillman NM: Fetal delayed hemolytic transfusion due to anti-c+E. Transfusion 19: 548, 1979.
- 9) Davis KG, et al: Delayed hemolytic transfusion reaction. Med J Australia 1: 335, 1982.
- 10) 村上省三, 他：長期適合輸血中の不規則性抗体の消長。Immunohematology 4: 47, 1982.